

University of Groningen

Facial fat grafting

Tuin, Jorien

DOI:
[10.33612/diss.132893055](https://doi.org/10.33612/diss.132893055)

IMPORTANT NOTE: You are advised to consult the publisher's version (publisher's PDF) if you wish to cite from it. Please check the document version below.

Document Version
Publisher's PDF, also known as Version of record

Publication date:
2020

[Link to publication in University of Groningen/UMCG research database](#)

Citation for published version (APA):
Tuin, J. (2020). *Facial fat grafting: Technique and Outcomes*. [Thesis fully internal (DIV), University of Groningen]. <https://doi.org/10.33612/diss.132893055>

Copyright

Other than for strictly personal use, it is not permitted to download or to forward/distribute the text or part of it without the consent of the author(s) and/or copyright holder(s), unless the work is under an open content license (like Creative Commons).

The publication may also be distributed here under the terms of Article 25fa of the Dutch Copyright Act, indicated by the "Taverne" license. More information can be found on the University of Groningen website: <https://www.rug.nl/library/open-access/self-archiving-pure/taverne-amendment>.

Take-down policy

If you believe that this document breaches copyright please contact us providing details, and we will remove access to the work immediately and investigate your claim.

Downloaded from the University of Groningen/UMCG research database (Pure): <http://www.rug.nl/research/portal>. For technical reasons the number of authors shown on this cover page is limited to 10 maximum.

11

Summary in Dutch

NEDERLANDSE SAMENVATTING

Lipofilling is een chirurgische procedure waarbij lichaamseigen vetweefsel (autologe vettransplantatie) vanuit een donorgebied wordt getransplanteerd naar een ander gebied van het lichaam (receptorgebied). In het gelaat wordt lipofilling meestal gebruikt voor het aanvullen van een bestaand volumetekort. Dit kan zowel als opzichzelfstaande procedure als in combinatie met andere chirurgische ingrepen van het aangezicht. Het doel van lipofilling is het optimaliseren van de contour van de weke delen. Het aangebrachte vet geeft een zichtbare volume toename van het gelaat. Dit volume-effect is geen één op één weergave van de hoeveelheid vet die is aangebracht, maar de aan het oppervlak van de huid te meten toename in volume. Dit volume-effect is helaas niet stabiel. Gedurende het eerste jaar na de lipofilling neemt het zichtbare volume-effect (voor een deel) weer af. Het is nog onvoldoende duidelijk hoe groot deze afname precies is en of deze afname afhankelijk is van het gebied waar het vet in het gelaat is aangebracht. Het is van groot belang om hier meer inzicht in te krijgen waardoor het te bereiken eindresultaat beter is te voorspellen.

In de studies die tot dusverre het te bereiken zichtbare volume-effect en de afname hiervan in de tijd hebben onderzocht geven onvoldoende uitsluitsel. De verschillende studies maken gebruik van verschillende technieken voor lipofilling gebruikt en hebben het zichtbare volume-effect veelal gemeten met niet-gevalideerde meetinstrumenten. Deze diversiteit aan toegepaste lipofilling technieken en meetinstrumenten laat een goede vergelijking van de uitkomsten tussen studies niet toe. Derhalve was het doel van het in dit proefschrift beschreven onderzoek om het zichtbare volume-effect en de patiënttevredenheid na lipofilling van het gelaat te onderzoeken. Alvorens dit te kunnen onderzoeken, moesten gevalideerde meetinstrumenten voor het bepalen van het volume-effect en de patiënttevredenheid worden ontwikkeld en gevalideerd, en de beste lipofilling techniek voor klinische toepassing worden geselecteerd.

In **hoofdstuk 2** worden de uitkomsten van een systematisch literatuuronderzoek beschreven. Het doel van dit onderzoek was het bepalen van de beste techniek om geoogst vet te bewerken voor lipofilling. Met behulp van vier verschillende literatuurzoekmachines (Pubmed, Embase, Cinahl, Cochrane) werd gezocht naar artikelen die minimaal twee procestechnieken met elkaar vergeleken en tenminste één van de volgende uitkomstmaten beschreven: de hoeveelheid levende vetcellen (adipocyten), de hoeveelheid in het vetweefsel aanwezige stromale cellen (adipocyte stromal cell: ASC), het volume van het transplantaat en/of de patiënttevredenheid. Vijfendertig van de 401 gevonden studies werden geschikt bevonden voor nadere analyse. Uit de *in-vitro* onderzoeken kwam naar voren dat meer overlevende adipocyten en ASC's in het te transplanteren vet aanwezig zijn wanneer het vettransplantaat wordt opgewerkt met een filtratietechniek (filtratie van het vettransplantaat door gaasjes of filters) dan wanneer het vettransplantaat wordt gecentrifugeerd. Uit de enige, geschikt bevonden, klinische studie

kwam naar voren dat een transplantaat dat wordt opgewerkt middels een gesloten was/filter techniek een beter volume-effect geeft na lipofilling dan wanneer het transplantaat wordt opgewerkt door middel van centrifugeren. Op grond van deze bevindingen werd besloten om voor de in dit proefschrift beschreven klinische studie naar de uitkomsten van lipofilling in het gelaat, het vettransplantaat op te werken voor transplantatie middels een was/filtertechniek (**hoofdstukken 5 en 6**).

Het doel van het in de **hoofdstukken 3 en 4** beschreven onderzoek was het vinden van betrouwbare meetinstrumenten voor het meten van het zichtbare volume-effect en de patiënttevredenheid na een lipofilling behandeling in het gelaat. In **hoofdstuk 3** wordt een nieuwe driedimensionale (3D) volume analyse geïntroduceerd. Deze 3D volume analyse techniek maakt gebruik van een zogenaamd gepersonaliseerd esthetisch raster. Dit is een raster dat wordt gevormd naar het gezicht van een individu. Het gelaat wordt hierbij onderverdeelt in 12 goed omschreven esthetische zones. De nauwkeurigheid en reproduceerbaarheid van de ontwikkelde 3D methode werden geanalyseerd. Voor de validatie van de methodiek werden zes vrouwelijke proefpersonen volgens een gestandaardiseerd protocol gefotografeerd met behulp van het 3dMDtrio camerasysteem. Met dit camerasysteem kan een 3D weergave van het oppervlak van het gelaat worden gemaakt zonder hierbij gebruik te hoeven maken van ioniserende straling. Van elke proefpersoon werden op twee verschillende tijdstippen twee gestandaardiseerde fotoseries gemaakt (uitgangssituatie (T1) en na 1 jaar (T2)). Als controle werd een uit piepschuim vervaardigd dummy hoofd gebruikt. Voor iedere proefpersoon en de dummy werd een persoonlijk esthetisch raster gevormd. Met behulp van dit persoonlijke raster werden vervolgens de verschillen in het oppervlak, de verschillen in het volume en de kwadratische gemiddelde afwijking van elke esthetische regio berekend tussen de beide fotoseries die op T1 en T2 waren vervaardigd. De kwadratisch gemiddelde afwijking in volume tussen beide fotoseries en tussen beide tijdstippen werd door middel van de root mean square (RMS) berekend. RMS is een standaardmaat voor nauwkeurigheid van de afwijking. De verschillen in oppervlakte en volume tussen de beide op T1 gemaakte fotoseries varieerden van 7.6 tot 10.1 mm² en -0.11 tot 0.13 cm³. De RMS fouten varieerden tussen 0.24 en 0,68 mm (standaard deviatie 0.18-0.73 mm). Deze verschillen kwamen overeen met de gemeten verschillen tussen de beide gemaakte fotoseries op T2. Een opmerkelijke bevinding was dat bij proefpersonen die na 1 jaar niet in gewicht waren veranderd geen verschil in volume werd gevonden tussen de metingen op T1 en T2. Bij proefpersonen die in lichaamsgewicht waren toegenomen, werd daarentegen een toename in volume gevonden. Op basis van de uitkomsten van dit onderzoek werd de ontwikkelde 3D volume analyse techniek als geschikt bevonden om met voldoende nauwkeurigheid en reproduceerbaarheid toe te kunnen passen voor klinisch onderzoek.

De patiënttevredenheid na esthetische ingrepen, zoals bijvoorbeeld lipofilling, wordt gewoonlijk geëvalueerd met behulp van vragenlijsten. De van oorsprong Amerikaanse FACE-Q vragenlijst is een vragenlijst die veel wordt gebruikt voor onderzoek naar de uitkomsten van esthetische aangezichtschirurgie. Hoewel deze vragenlijst alom wordt toegepast, ontbreken gegevens over gemiddelde scores voor de verschillende modules van de FACE-Q voor personen die geen ingreep aan het gelaat hebben ondergaan. Ook is niet bekend of de factor leeftijd invloed heeft op de tevredenheid met het uiterlijk. In het in **hoofdstuk 4** beschreven onderzoek wordt in deze omissie voorzien. De FACE-Q vragenlijst werd voorgelegd aan 180 Nederlandse vrouwen tussen 18 en 85 jaar. Dit waren allen vrouwen die nooit een ingreep aan het gelaat hadden ondergaan. De antwoorden op de vragen werden voor een aantal leeftijdscategorieën (18-29 jaar, 30-39 jaar, 40-49 jaar, 50-59 jaar, 60+) geanalyseerd. Van de 180 vrijwilligers die hadden ingestemd om deel te nemen aan dit onderzoek, stuurden 155 vrijwilligers een volledig ingevulde vragenlijst terug. De mediane score van de module 'tevredenheid met het gelaat in het algemeen' was 59 (afstand tussen 1^e en 3^e kwartiel (IQR): 51-70). Hoewel oudere vrouwen zich significant meer stoorden aan kenmerken van het ouder wordende gelaat, zoals rimpels, liplijntjes, hangende bovenoogleden en diepe nasolabiale plooien, kon geen verband tussen de factor leeftijd en de module 'tevredenheid met het gelaat in het algemeen' ($p=0,776$) worden aangetoond. Daarnaast bleek een lage score op de module 'psychologisch welbevinden' samen te hangen met een lage score op de module 'tevredenheid met het gelaat in het algemeen' (0,621, $p<0,001$). Op grond van deze bevindingen werd geconcludeerd dat leeftijd niet van invloed is op de algemene tevredenheid over het gelaat bij vrouwen die geen ingreep hebben ondergaan.

Zoals eerder vermeld was het doel van het in dit proefschrift beschreven onderzoek om de zichtbare volume-effecten en de patiënttevredenheid na lipofilling te onderzoeken. In **hoofdstuk 5** worden de uitkomsten beschreven van een observationele studie onder patiënten die alleen een lipofilling procedure in het gelaat hadden ondergaan. Het opgetreden zichtbare volume-effect na de lipofilling procedure werd zowel voor het gehele gelaat als voor een aantal specifieke regio's berekend. Voor deze metingen werd de in **hoofdstuk 3** beschreven 3D volume analysetechniek gebruikt. Het gemeten zichtbare volume-effect werd vergeleken met de tevredenheid van de patiënt zoals gemeten door de FACE-Q vragenlijst. Zowel de objectieve metingen als het bepalen van de tevredenheid van de patiënt werden preoperatief en 6 weken, 6 maanden en 1 jaar na de lipofilling bepaald. Van de 33 patiënten die een lipofilling procedure hadden ondergaan, was van 23 patiënten een volledige 3D data set beschikbaar. Het grootste zichtbare volume-effect werd 6 weken na de lipofilling gezien gevolgd door een geleidelijk verlies aan volume. Een zichtbaar volume-effect van zowel het gehele gelaat als specifiek voor de zygoma regio was 1 jaar na de ingreep nog steeds aanwezig, terwijl dit effect ter plaatse van de lippen was verdwenen. Ook de scores op de FACE-Q modules 'algemene tevredenheid' en 'tevredenheid met de wangen' waren

na 1 jaar nog steeds hoger dan de uitgangswaarde, dat wil zeggen de tevredenheid voor de lipofilling. De score op de module 'tevredenheid met lippen' verschilde na 1 jaar niet van de preoperatieve uitgangswaarde. Deze subjectieve bevindingen kwamen overeen met de zichtbare volume-effecten in de onderzochte regio's.

Eén van de patiënten, die deelnam aan het in **hoofdstuk 5** beschreven onderzoek, bleek een aantal weken na de lipofilling zwanger te zijn. Zoals in **hoofdstuk 3** is beschreven, kan een gewichtsverandering van invloed zijn op het zichtbare volume-effect van een vettransplantaat. In geval van een unilaterale lipofilling zou dit kunnen leiden tot een onwenselijke asymmetrie. De gewichtstoename tijdens een zwangerschap verloopt immers anders dan een normale toename in lichaamsgewicht. In geval van een zwangerschap is sprake van meer dan alleen een toename van het volume van vetweefsel. In **hoofdstuk 6** zijn de waargenomen volume-effecten gedurende de zwangerschap beschreven bij deze patiënte. De patiënte was een 24-jarige vrouw die een lipofilling aan de linkerzijde van de onderkaak had ondergaan ter correctie van een door een oncologische ingreep ontstaan volume defect. Van deze patiënte waren gestandaardiseerde 3D foto's beschikbaar van voor de lipofilling, en na 7 weken (eerste trimester), 6 maanden (tweede trimester), 9 maanden (derde trimester) en 14 maanden (na de partus) na de lipofilling. Uit de 3D volume analyse kwam naar voren dat er geen extra volume verandering was opgetreden in de regio waar het vettransplantaat was aangebracht anders dan de algehele volume toename van het gelaat.

In de recente literatuur wordt steeds vaker melding gemaakt dat het toevoegen van stromale cellen uit vetweefsel (ASC) aan een vettransplantaat een positieve rol kan spelen bij het behoud van volume retentie van dat vettransplantaat. Deze cellen bevinden zich in de stromale vasculaire fractie (SVF) van vetweefsel. SVF bevat mix van, onder andere, endotheelcellen, supra-adventitiële cellen, pericyten, stromale cellen en lymfocyten. SVF kan worden verkregen door alleen de vetcellen te verwijderen uit het geïsoleerde vetweefsel. Er blijft dan de mix van de SVF cellen over. In de literatuur wordt beschreven dat de paracrine functie van in SVF aanwezige cellen kan bijdragen aan optimaal milieu voor het overleven en groeien van vetcellen. Bovendien zouden de in SVF aanwezige cellen anti-inflammatoire en anti-fibrotische groeifactoren uitscheiden.

In **hoofdstukken 7 en 8** wordt een tweetal onderzoeken beschreven waarvan de uitkomsten kunnen worden gebruikt voor studies naar de klinische toepassing van SVF. Op dit moment is de gouden standaard voor de isolatie van SVF een uitgebreide enzymatische isolatie. Voor deze uitgebreide isolatie is een laboratoriumsetting nodig. Bovendien is deze enzymatische isolatie zeer tijdrovend en vormt ze een logistieke uitdaging. Deze wijze van isolatie is hierdoor minder geschikt voor klinische toepassing.

In het in **hoofdstuk 7** beschreven systematische literatuuronderzoek werd nagegaan welke van de beschikbare intra-operatieve SVF procedures het meest geschikt is voor klinische toepassing en het beste resultaat geeft in vergelijking met de gouden standaard. Met behulp van vier literatuurzoekmachines (Pubmed, Embase, Cinahl, Cochrane) werd gezocht naar artikelen waarin intra-operatieve SVF isolatieprocedures werden beschreven en waarbij de volgende uitkomsten werden onderzocht: het aantal cellen dat wordt verkregen bij de isolatieprocedure, de overleving van deze cellen, de samenstelling van de SVF, en/of de duur en de kosten van deze procedures. In totaal werden 3038 artikelen gevonden waarvan 13 artikelen voldeden aan de inclusie criteria. Deze 13 artikelen werden nader geanalyseerd. De intra-operatieve isolatie procedures werden onderverdeeld in procedures die gebruik maakten van een (intra-operatieve) enzymatische isolatie en procedures waarbij mechanische isolatie werd toegepast. De uitkomsten van de intra-operatieve enzymatische en mechanische isolatieprocedures waren vergelijkbaar met betrekking tot zowel het aantal cellen dat kon worden geïsoleerd als de overleving en samenstelling van deze cellen. Deze intra-operatieve enzymatische isolatie procedure is een modificatie van de uitgebreide enzymatische isolatie waarvoor een laboratoriumsetting noodzakelijk is. De resultaten van beide, voor klinische toepassing geschikte, isolaties procedures bleken vergelijkbaar met die van de gouden standaard, dat wil zeggen de in het laboratorium uitgevoerde isolatie procedure. Met andere woorden, er is geen verschil tussen de opbrengsten van een intra-operatieve enzymatische of mechanische isolatie van SVF. Voor klinische toepassing genieten de intra-operatieve isolatie procedures vanwege het gebruiksgemak de voorkeur boven isolatieprocedures in het laboratorium.

Voordat het SVF kan worden toegepast voor een niet-homologe toepassing in klinische studies moeten aanvullende kwalitatieve testen worden gedaan. Niet-homologe toepassing wil zeggen dat SVF wordt aangebracht in een weefselniche waar van nature geen vetweefsel aanwezig is. Hierbij kan bijvoorbeeld worden gedacht aan een intra-articulaire injectie van SVF. Deze verrichte kwalitatieve testen betroffen zowel steriliteitstesten als de bepaling van de aanwezigheid en hoeveelheid endotoxines (celwandbestanddelen van bacteriën) in SVF. In **hoofdstuk 8** zijn de uitkomsten van deze testen beschreven voor de zogenaamde *FAT-procedure*. De *FAT-procedure* is een mechanische isolatie procedure waarbij gecentrifugeerd vetweefsel wordt fijn gedrukt door dit vetweefsel heen en weer te bewegen tussen twee 10 milliliter spuiten. De spuiten zijn verbonden door een koppelstuk (fractionator) met 3 gaten. Door de uitgevoerde mechanische druk gaan membranen van vetcellen wel en de membranen van de SVF cellen niet kapot. De olie die daarbij uit de vetcellen vrijkomt kan worden verwijderd door het weefsel te centrifugeren. In het in **hoofdstuk 8** beschreven onderzoek is voor de *FAT-procedure* gekozen, omdat uit het systematische literatuuronderzoek naar voren was gekomen dat deze procedure goede resultaten kent.

Het onderzoek naar de steriliteit van en aanwezigheid van endotoxinen in middels de *FAT-procedure* werd uitgevoerd tijdens drie electieve liposuctie procedures bij drie vrouwelijke patiënten. De *FAT-procedure* werd twee keer per patiënt uitgevoerd tijdens de operatie. Tijdens iedere stap van de *FAT-procedure* (4 stappen in totaal) werd 1 milliliter materiaal verzameld ten behoeve van de kwalitatieve testen. Voor het steriliteitsonderzoek werden de 24 monsters ($3 \times 2 \times 4 = 24$ monsters) zowel gekweekt op AGAR platen als in een bouillon medium. Op de AGAR platen werden geen contaminaties gezien, dit in tegenstelling tot in 4 van de 24 in bouillon medium gekweekte monsters. Deze contaminatie was niet te herleiden naar een specifieke stap van de *FAT-procedure* of een bepaald individu. De aanwezigheid van en hoeveelheid endotoxines werd in het cel-arme supernatant bepaald. In 1 monster konden endotoxines worden gedetecteerd (1.75 endotoxine units/ml). Deze endotoxine waarde was lager dan de maximaal toegestane endotoxine waardes volgens Europese richtlijnen.

In de overkoepelende discussie (**hoofdstuk 9**) worden de in de verschillende hoofdstukken beschreven studies in een breder kader geplaatst en bediscussieerd. Tenslotte worden ideeën voor toekomstig onderzoek geopperd, voor zowel het optimaliseren van het oogsten, opwerken en toepassen ten behoeve van lipofilling in het gelaat als voor indicaties voor toekomstig gebruik van SVF.

